

Klinikai vizsgálati protokoll

2010. November

Ételintolerancia vizsgálata autista gyermekekben

Háttér

Jól ismert a szakirodalomból (1), valamint saját gyakorlatunkból hogy az étrend megváltoztatása jótékony hatással van autista (ASD) betegek klinikai állapotára és életminőségére. A legmegfelelőbb diéta összeállítása azonban kizárólag tapasztalati alapokon történik, mivel ezeknél a gyermekeknél még a táplálkozással összefüggő tünetek észlelése is nagyon bonyolult. Ezért nagyon kívánatos lenne olyan objektív laboratóriumi vizsgálati módszer bevezetése, melynek segítségével a bizonyítékokon alapuló, optimális diéta tervezhető lenne.

A szakirodalom alapján jól ismert tény, hogy az étel allergiára adott válasz eredményeképpen *IgE* típusú antitestek mutathatók ki a vérből. Az *IgG* típusú antitestek akkor jelennek meg, amikor – valószínűleg lokális, vagy generalizált felszívódási zavar eredményeképpen - bizonyos ételek, vagy élelmiszer komponensek késleltetett *IgG* típusú immunválaszt váltanak ki a szervezetben (6).

Egy újabb felmérés szerint az ASD betegekben mért *IgG* szint alacsonyabb, mint az egészséges kontrol csoportban (3), míg az *IgG4* alosztályba tartozó immunglobulinok szintje magasabb. Ugyanakkor az ASD csoportban sem a rutin prick teszt eredménye, sem az *IgE* szintek nem különbözött a kontrol csoportban talált adatoktól. Más immunológiai reakciók (pl. a citokin szintek) azonban több táplálékfehérje esetében szignifikáns eltérést mutatnak (2).

a fenti eredmények arra utalnak, hogy nem az ételallergia, hanem az ételintolerancia a felelős az ASD betegek tüneteinek legalább egy részéért. Mivel az ételintolerancia tipikusan bizonyos étel-specifikus *IgG* szintek emelkedését okozza, indokoltnak tűnik az új étrendet ezen szérum immunglobulinok szintje alapján megtervezni.

Célkitűzések

Munkahipotézis

A FoodDetective *IgG* vizsgálattal kimutatott táplálék allergének figyelembevételével megtervezett eliminációs diéta hatékonyabb lehet az objektív, valamint a viselkedési tünetek enyhítésében az érintett gyermekeknél, mint a hagyományosan alkalmazott tapasztalati (*ex iuvantibus*) kezelés.

Kísérleti terv

Kísérleti személyek

Beválasztási kritériumok

A kísérletben résztvevő gyermekek

- rendelkezzenek hivatalos ASD diagnózissal, melyet az egyik hivatalos autizmus centrum bocsátott ki
- legyenek a Heim Pál kórház Autizmus Szakrendelésének betegei
- rendelkezzenek legalább egy objektív tünettel (lsd. alább).
- **ne** tartsanak semmilyen speciális diétát a vizsgálat megindításakor

Kizárási kritériumok

- 3 év alatti és 10 év feletti életkor
- a szülő(k) nem írták alá az együttműködési (compliance) nyilatkozatot
- azok a gyerekek, akik – bármilyen okból – nem tudják tartani az előírt eliminációs diétát
- azok a betegek, akik a vizsgálati periódus (lsd. alább) közben az alábbi orvosi beavatkozások bármelyikén átesnek
 - sebészeti beavatkozás
 - alapvetően a gyomor-bélrendszert érintő gyógyszeres kezelés
 - az immunrendszerre ható gyógyszeres kezelés

Az objektív tünet definíciója

- gyomor-bél tünet (hasmenés, székrekedés, táplálkozást követő hányás)
- bőrelváltozások
- álmatlanság
- megváltozott (rosszabbodott) viselkedés-minta

Mintasám

Terveink szerint mindösszesen 120 autista gyermek megvizsgálását tervezzük, akik megfelelnek a beválasztási követelményeknek: 80 gyermek lesz a kísérleti csoportban, míg 40 a kontrol csoportban.

A vizsgálat menete

Beleegyző nyilatkozat

A kísérleti személyek szülei beleegyző nyilatkozatot írnak alá, melyben rögzítésre kerül, hogy pontosan megértették a kísérlet célját, a módszereket, a várható előnyöket és kockázatokat és beleegyeznek, hogy gyermekük részt vegyen a kísérletben. Kötelezettséget vállalnak továbbá arra, hogy a kísérlet során teljes körűen együttműködnek a következőkben

- A kísérleti csoport tagjai legalább egyszer ételintolerancia vizsgálaton esnek át

- Az ATEC¹ tesztet a kísérleti központ útmutatásai szerint legalább 3 alkalommal elvégzik a gyermekeken
- A javasolt diétához gyermeküket hozzászoktatják és azt a lehetőségek határáig betartatják
- Rendszeres feljegyzéseket vezetnek a gyermek étkezési és viselkedési szokásairól a vizsgált periódus alatt
- Beleegyeznek abba, hogy a kapott adatokat a jelen vizsgálat, továbbá tudományos publikációk számára a korlátozás nélkül a vizsgálatvezető rendelkezésére bocsássák, természetesen a teszt centrum által vállalt adatvédelmi kitételek figyelembevételével.

Elsődleges vizsgálatok

- Részletes anamnézis készül minden betegről elsősorban az objektív tünetekre koncentrálva, valamint kiemelve a szokatlan, visszatérő panaszokat, hosszukat és lehetséges kapcsolatukat a táplálkozással.
- A kísérleti csoport tagjaitól vénás vért vesznek le két heparinos csőbe (2-4 ml/cső). A tesztcsövek kódolását a vizsgáló laboratórium végzi. Az egyik cső (Minta 1) a FoodDetective^{TM2} gyorseszteszt elvégzésére szolgál; a tesztet centrum munkatársai végzik el lehetőség szerint a vizsgálat napján (de legkésőbb 3 napon belül). Az előhívott tesztlemezekről fénykép készül, melyet a vizsgálati eredményekhez csatolnak. A másik cső (Minta 2) hűtőszekrénybe kerül, ahonnan a Genarray^{TM3} kvantitatív chip-tesztet végző külső szolgáltató laboratórium (Medical Partner Kft., Budapest) munkatársai szállítják el a cég laboratóriumába. Ez utóbbi minta elszállítását, a teszt elvégzését, az eredmények két független vizsgálóval történő kiértékelését és az eredmények közlését a tesztlaboratóriummal a szolgáltató cég vállalja.
- Mindegyik betegről ATEC tesztet vesznek fel.
- Szükség esetén *ex iuvantibus* (tapasztalati alapon nyugvó)⁴ terápia indul *mind* a vizsgálati, *mind* a kontrol csoportnál.

Nyomonkövetés

ATEC teszt és az objektív tünetek vizsgálata a következő időrend szerint történik

- 0. hét (elsődleges vizsgálatok)
- 6. hét (3 héttel az eliminációs étrend megkezdése előtt a vizsgálati csoportnál)
- 15. hét

¹ Az ATEC teszt egy széleskörűen elterjedt (magyar nyelvre is lefordított) kérdőív, melyet a szülők töltenek ki és amelyet az autizmus súlyosságának becslésére használnak. Amellett hogy más vizsgálatok eredményével jó korrelációt mutat, az ATEC teszt a beteg általános egészségi állapotára vonatkozóan is felvilágosítást ad (alvás, gyomor-bél tünetek). Ezek a jelen kísérletsorozat szempontjából is igen fontosak.

² Gyártó: Cambridge Nutritional Sciences Inc., Egyesült Királyság, magyarországi forgalmazó: Izinta kereskedelmi Kft. Budapest

³ Gyártó: Cambridge Nutritional Sciences Inc., Egyesült Királyság, magyarországi forgalmazó: Izinta kereskedelmi Kft. Budapest

⁴ *ex iuvantibus* (tapasztalati) terápia: a gyermekek látható (objektív) panaszait enyhítő szokásos terápia, pl. helyi bőrgyógyászati kezelés, béltartalom lazító szer, hányáscsillapító adása, ételkiegészítők bevitele stb.).

A kontrol csoport tagjai a szokásos *ex iuvantibus* terápiában részesülnek, kivéve a táplálékok elhagyását. A nyomon követés a vizsgálati csoporttal azonos időskála szerint történik.

A vizsgálati csoportba sorolt betegek a FoodDetective™, illetve a Genarray™ tesztek eredményeinek megfelelő eliminációs diétát kezdenek és a kontrol csoport *ex iuvantibus* terápiája is megkezdődik. Az étrendváltoztatás legfeljebb öt ételt érinthet, azaz legfeljebb ennyi különböző élelmiszer hagyható el a gyermek étrendjéből.

Az étrendváltoztatás bevezetésére és az új diéta a gyermek által történő elfogadására 3 hetet szánunk. A nyomon követés (a tényleges vizsgálati periódus, a „0. hét”) ekkor kezdődik. A 3. hét végén a szülő egy új ATEC tesztet végez, majd a 9-12 hét között tetszőleges időpontban és újra kitölti a kérdőívet. Ennek megfelelően minden egyes gyermeknél a vizsgálat teljes időtartama legfeljebb 15 hét lesz.

Az előírások betartásának (compliance) ellenőrzése

Az étrend betartása és a gyermek viselkedésében bekövetkező változások megfelelő regisztrálását az autista gyermekek szüleinek jól ismert megbízhatósága garantálja. A gyermek előre nem megjósolható kontrollálhatatlan viselkedése természetesen megghiúsíthatja az adott kísérletet.

Az eredmények kiértékelése és a vizsgálatot követő lépések

- a. Az étrend változás által előidézett pozitív viselkedésváltozások hosszú távú stabilitása
- b. Esetleges új táplálékintolerancia kialakulása a megváltoztatott étrend új komponenseivel szemben
- c. Probiotikumok alkalmazása, melyek segítenek a gyomor-bél rendszer gyógyulását segítik elő azon periódus alatt, amikor a gyermek étrendjéből a potenciálisan irritáló táplálék komponenseket eltávolítottuk
- d. A korábban nem tolerált táplálék visszaadása azt bizonyítandó, hogy a gyomor-bél traktus meggyógyult.

Az eredmények elemzésének módszerei

Az eredményeket standard statisztikai módszerekkel fogjuk elemezni az összes változó figyelembevételével. A végső kiértékelés, melyet a FoodDetective™ és a Genarray™ tesztek eredményeire, a szülők beszámolóira és a három ATEC kérdőív eredményeire alapozunk elsősorban arra fog koncentrálni, hogy az ASD betegek tüneteinek intenzitását milyen mértékben befolyásolja majd az étrend megváltozása. A jelen vizsgálat eredményeit közölni szándékozunk.

A kísérletsorozat szervezése

A kísérletet végző személyzet

- Kísérletvezető: Dr. Büki György, Heim Pál Kórház, Autizmus Szakrendelés
- Vezető nővér

A kísérletsorozat helyszínei

- Vérvétel, tanácsadás, a FoodDetective™ teszt végrehajtása, beteg kontrol: Heim Pál Kórház, Autizmus Szakrendelés
- Genarray™ teszt: Medical Partner Kft. Laboratóriuma
- ATEC tesztek felvétele: a gyermekek otthona
- Kiértékelés: Heim Pál Kórház, Autizmus Szakrendelés

Szponzorálás

A Genarrayt vizsgálatsorozatot a Gyermekmentő Támogató Alapítvány szponzorálja .

Budapest, 2010. november 10.

Dr. Büki György
vizsgálatvezető
Heim Pál Kórház Autizmus Szakrendelés

Irodalom

1. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2010;70(2):141-6.

The review of most frequently occurring medical disorders related to aetiology of autism and the methods of treatment.

Cubala-Kucharska M.

2. Neuropsychobiology. 2002;46(2):76-84.

Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder.

Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N.

Autism Res. 2008 Oct;1(5):275-83.

Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms.

Heuer L, Ashwood P, Schauer J, Goines P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J.

4. Eur J Paediatr Neurol. 2008 Nov;12(6):476-9. Epub 2008 Feb 12.

Atopic features in early childhood autism.

Bakkaloglu B, Anlar B, Anlar FY, Oktem F, Pehlivan Türk B, Unal F, Ozbesler C, Gökler B.

5. Brain Behav Immun. 2009 Mar;23(3):389-95. Epub 2008 Dec 25.

Increased IgG4 levels in children with autism disorder.

Enstrom A, Krakowiak P, Onore C, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Van de Water JA, Ashwood P.

6. Nutr Clin Pract 2010; 25; 192.

Testing for Food Reactions: The Good, the Bad, and the Ugly

Gerard E. Mullin, Kathie M. Swift, Liz Lipski, Laura K. Turnbull and S. Devi Rampertab